

Hücre Dışı Matris ve Mekanotransdüksiyonun Kanser Üzerindeki Etkileri

İlknur Tosun¹, Tuğba Topal*¹

¹Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, 61080, Trabzon, Türkiye

Öne Çıkanlar

- Hücre dışı matris ve proteinlerinin etkileşimleri ve kanser üzerindeki yapı değişiklikleri
- Tümör mikroçevresindeki sertliğindeki artışın hücre iskeleti ve sinyal yolları üzerindeki etkileri
- Kanserde mekanotransdüksiyon yoluyla iletilen sinyallerin metastatic süreçlere katkısı.

Makale Bilgileri

Geliş: 02/11/2024

Kabul: 14/04/2025

Anahtar Kelimeler

Hücre dışı matris,
Tümör mikroçevresi,
Kanserde
mekanotransdüksiyon

Öz

Hücre dışı matris, canlı gelişimini, doku homeostazını ve doku organizasyonu kontrol ederken hücre proliferasyonunu, migrasyonunu ve farklılaşmasını düzenler; bu yüzden bu matrisin bozulması kanserin ilerlemesine yol açar. Tümör gelişimi, metastaz ve terapötik direnç hem biyokimyasal sinyallerden hem de ekstrasellüler matristeki fiziksel sinyallerden etkilenir. İntegrinler, HDM proteinleri ve HDM'i yeniden şekillendirme hücreleri gibi HDM sensörlerini hedefleyen anti-kanser ilaçların keşfi için, tümör mikro çevresini ve HDM sertliği gibi mekanik etkilerin stromal hücreler ile kanser arasındaki karmaşık bağlantıları aydınlatma üzerindeki etkilerini araştırmamıza yardımcı olacaktır. Kanser hücreleri arasındaki geri bildirim ve HDM yeniden şekillendirme süreçlerini anlamak, kanser hastaları için etkili tedaviler geliştirmek adına tümör mikro çevresinin temel mekanizmalarını derinlemesine anlamak için esastır.

The Effects of Extracellular Matrix and Mechanotransduction on Cancer

Highlights

- Interactions of extracellular matrix and its proteins and structural changes on cancer
- Effects of increased stiffness in tumor microenvironment on cytoskeleton and signaling pathways
- Contribution of signals transmitted through mechanotransduction in cancer to metastatic processes.

Article Info

Received: 01/11/2024

Accepted: 14/04/2025

Keywords

Extracellular matrix,
Tumor
Microenvironment,
Mechanotransduction in
cancer

Abstract

The extracellular matrix controls development, tissue homeostasis and organization while regulating cell proliferation, migration and differentiation, hence a disruption of this matrix leads to the advancement of cancer. Tumor development, metastasis and therapeutic resistance are influenced by both biochemical cues and physical signals, called mechanotransduction, in ECM. Discovering anti-cancer drugs that targets ECM sensors such as integrins, proteins, and ECM remodeling cells would help us to investigate the tumor microenvironment and the effect of mechanics such as ECM stiffness to elucidate complex connections between stromal cells and cancer. A thorough understanding of underlying mechanism of tumor microenvironment by understanding ECM remodeling and feedback between cancer cells is essential to develop effective treatments for cancer patients

1. GİRİŞ

Kanser, insan hayatını ciddi bir boyutta değiştiren, hayat kalitesinin oldukça düşmesine neden olan ölümcül bir hastalık olarak kendini göstermektedir. Kanserın insanlarda ortaya çıkma sıklığı ve ölüm oranları her yıl daha fazla artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütünün 2020 yılındaki yaptığı istatistiğe göre her 5 kişiden 1'nin hayatı boyunca kansere yakalandığı, her 11 kadından 1'nin ve her 8 erkekten 1'nin kanser nedeniyle hayatını kaybetmesi kanserin genel olarak toplumu etkileyen bir hastalık olduğunun göstergesi olarak gösterilebilmektedir [1].

Kanser hücreleri, normal vücut hücreleri ile kıyaslandığında belirgin farklılıklar ortaya çıkmaktadır. Bu farklılıklar kanser hücrelerinin ayırt edici özellikleri olarak bilinmektedir, bunlar; kontrolsüz hücre proliferasyonu, lokal invazyon, metastaz, immün sistemden kaçma, anjiyogenez, metabolik yeniden programlama, büyüme karşıtı sinyallere duyarsızlık ve apoptozdan kaçma gibi belirgin özelliklerdir. Bu özellikler kanserin yaşama tutunmasına, beslenmesine, çoğalmasına ve daha fazla alana yayılmasına olanak sağlamaktadır [1, 2].

Kanser, DNA'da bulunan çok fazla ve art arda tekrar eden mutasyonların kontrolsüz olarak artması sonucu hücrelerde meydana gelen morfolojik değişikliklerin yol açtığı hastalık olarak ifade edilmektedir. Kanser oluşumu; onkogenler, tümör baskılayıcı genler ve DNA onarımını sağlayan genler gibi üç temel gen grubundaki mutasyonlar sonucunda meydana gelmektedir [3]. Tümör baskılayıcı genler, hücrelerin kontrolsüz büyümesini engellerken, proto-onkogenler hücre içi sinyal iletimini sağlamakla yükümlüdürler. Bu genlerdeki mutasyonlar, proto-onkogenlerin onkogenlere dönüşmesine neden olabilmekte, bu da hücre bölünmesini kontrolsüz hale gelmesine ve kanser oluşumuna yol açabilmektedir [3].

2. KANSER VE HÜCRE DIŞI MATRİS

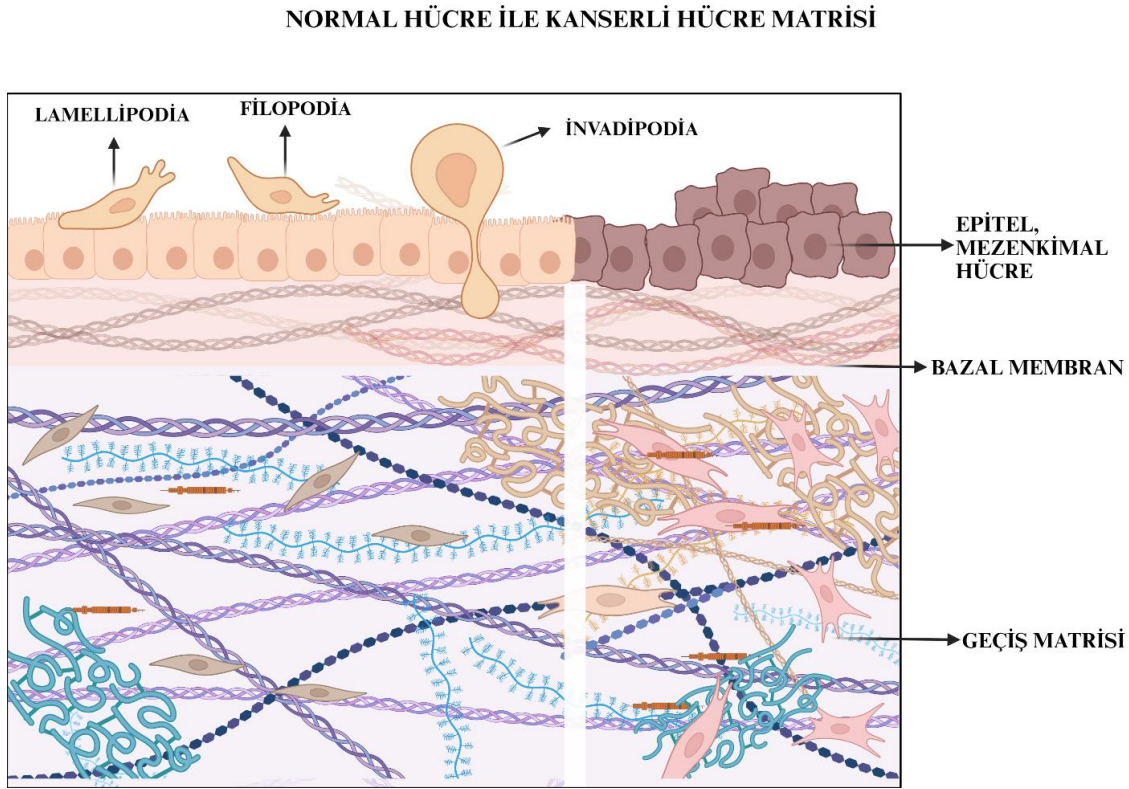
2.1. Hücre Dışı Matris

Yüksek seviyede çok hücreli organizmalar için, çevresel uyumun günlük yaşamın vazgeçilmez bir parçası olduğu kabul edilmektedir. Organizmaların çevresel değişikliklere uyum sağlama yeteneği, tüm düzeylerde korunmaktadır. Bu uyum, organlardan hücrelere kadar çeşitli seviyelerde gerçekleştiği için çevresel koşullardan örnek almak ve buralardan bilgi edinmek, çevresel uyuma adaptasyonun temelini oluşturmaktadır. Hücresel düzeyde, çevresel koşulları örneklemek için genellikle hücre-hücre veya hücre-Hücre Dışı Matris (HDM) etkileşimleriyle ilişkilendirilen birçok organeller bulunmaktadır [4]. Hücre-HDM etkileşimlerini yöneten organeller, (I) fokal adezyonlar ve (II) hemidesmozomlar olmak üzere iki ana kategoriye ayrılabilir. Fokal adezyonların çoğu yapışkan hücrede bulunur ve hücre-HDM etkileşimlerinin ana noktalarını oluştururken, hemidesmozomlar ise genellikle bazal membranla ilişkili epitel dokularda bulunur [5]. Fokal adezyonlar, statik yapılar olarak değil, aksine sürekli büyüyen yapısal ve sinyal bileşenlerinden oluşan dinamik organellerdir. Bu organeller, matris moleküllerini doğrudan bağlayan transmembran integrinlerden α -aktin gibi aktin düzenleyici proteinlere kadar çeşitli bileşenleri içermektedir [6]. Hücre-HDM temasında, aktomiyosin kasılması yoluyla üretilen hücre iskeleti kuvveti, hücrenin çevresine iletilmektedir. Fokal adezyonlar ayrıca çevresel, sertlik, gerilim ve viskoelastite gibi, özelliklerdeki farklılıklara yanıt vermektedir [7-10]. HDM, normal doku homeostazı için kritik öneme sahiptir ancak HDM bileşenlerindeki anormallikler birçok patolojik duruma yol açabilmektedir. Örneğin, tümör oluşumu sırasında HDM'de belirgin değişiklikler meydana gelmekte ve bu da tümör stroması içindeki çeşitli hücre tiplerinin katılımıyla anormal bir HDM yeniden yapılanmasına neden olabilmektedir. Bu süreç, tümör büyümesini ve yayılmasını destekleyici nitelikte olabilmektedir [7-10]. Özetle HDM doku, sistem bütünlüğü ve şekillenmesine yardımcı, hücrelere destek sağlayan, hücresel aktivitelerin sorunsuz yerine getirilmesi, hücrelerin sinyal fonksiyonlarında görevi olan 3 boyutlu makro molekül olan bir ağ bütünlüğü olarak tanımlanabilmektedir [11, 12].

2.2. Hücre Dışı Matrisin Kansere Üzerindeki Etkileri

Tümör Mikro Çevre (TMÇ)'nin karmaşıklığı oldukça dikkat çekicidir. Tümör hücreleri, çevrelerindeki stromal hücrelerle etkileşirken, aynı zamanda HDM'i de etkilemektedir. Bu etkileşimler, tümörün büyümesini, yayılmasını ve çevresindeki dokulara invazyonunu teşvik edebilecek moleküler sinyallerin düzenlenmesine ve bağışıklık yanıtının baskılanmasına neden olabilmektedir. Özellikle, proteolitik enzimlerin ve HDM'nin yeniden modellenmesini yönlendiren enzimlerin etkisiyle, HDM'nin sertliği artabilir ve bileşimi değişebilmektedir. Bu değişiklikler, tümör hücrelerinin daha iyi yayılmasını ve çevrelerindeki dokulara daha iyi tutunmasını sağlayabilmektedir [13, 14]. Tümör hücreleri ayrıca, nükleik asitler, lipitler ve proteinler gibi çeşitli maddeleri içeren ve tümörün ilerlemesine katkıda bulunan hücre dışı kesecikler de salgılamaktadır. Bu kesecikler, fibroblast aktivasyonunu veya metastatik nişlerin oluşumunu başlatmak gibi çeşitli süreçlere katılarak tümörün davranışını etkileyebilmektedir (Şekil 1) [13, 14].

HDM'nin bozulması, pasif bir olay değildir. Matrise bağlı büyüme faktörlerinin serbest bırakılması gibi aktif süreçlerle eşlik etmektedir. Bu bozulma çeşitli yüzey reseptörleri aracılığıyla hücreler arası iletişimi ve sinyal iletimini etkileyebilmekte, böylece tümör büyümesini ve hücre göçünü düzenleyebilmektedir. Bu şekilde, HDM değişiklikleri, TMÇ'nin karmaşık dinamiklerine katkıda bulunur ve kanser hastalığının ilerlemesini etkileyebilmektedir [13, 14].



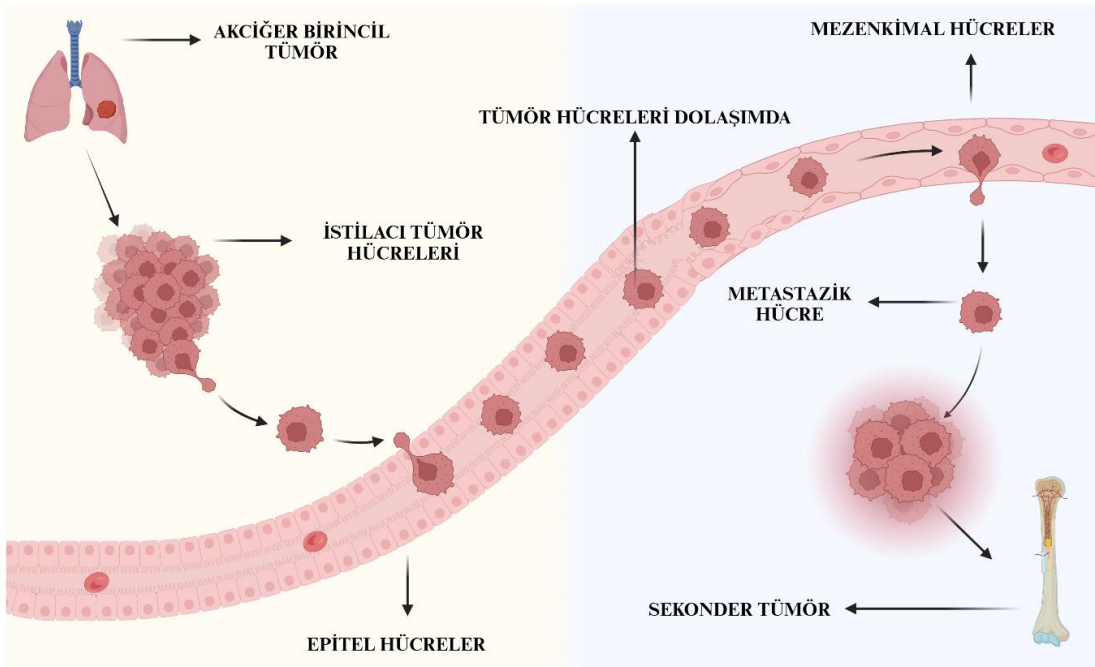
Şekil 1. Kanserli hücre ile normal hücre matrisinin karşılaştırması (BioRender.com ile oluşturuldu)

2.3. Kanserde Hücre Dışı Matrisin Değişimi

Çok hücreli organizmalar, bir hücrenin kanserleşmesini ve bunun sonucunda organ yetmezliği ve ölümle sonuçlanmasını önlemek için çeşitli koruyucu mekanizmalar geliştirmektedir. Kanserleşme sürecinde, bir hücre kötü huylu bir dönüşüm geçirerek birçok onkogenik özellik kazanabilmektedir. Kanser hücreleri genellikle farklılaşma özelliğini ve polaritelerini kaybederek, doku bütünlüğünü bozar ve hem birincil tümörde hem de metastaz yoluyla uzak bölgelerde büyüyebilmek için stromal hücreleri farklılaştırmaktadır (Şekil 2) [13, 15, 16]. Anormal HDM bu süreçleri destekleyebilmektedir. Kolajen birikimi veya HDM sertliğindeki artış, integrin sinyalleşmesini artırarak hücrelerin hayatta kalmasını ve çoğalmasını destekler. Lizil oksidaz (LOX) enziminin aşırı üretimiyle artan kolajen çapraz bağlanması ve HDM sertliği, fokal adezyonları ve çeşitli sinyal yollarını destekler, bu da onkogenik dönüşümü kolaylaştırmaktadır. Ayrıca, HDM bileşenleri veya türevleri, hücrelerin programlanmış hücre ölümünü engelleyebilmektedir. HDM'nin farklılaşma geçirerek sertleşmesi neticesinde mutant hücrelerin apoptozdan kaçmasına olanak tanımaktadır [13, 15, 16].

HDM, yetişkin kök hücre nişinin ve kanser kök hücre nişinin önemli bir bileşenidir. Yetişkin kök hücre nişinin temel bir bileşeni olarak HDM, kök hücrelerin özelliklerini kazanması veya sürdürmesi için gerekli olmaktadır. HDM temasının kaybı veya belirli HDM bileşenlerinin azalması, kök hücre sayısında azalmaya yol açmaktadır [13, 15, 16]. HDM, kök hücrelerin yerel niş ortamına bağlanmasına olanak tanır ve bu bağlanma, kök hücrelerin, kök hücre özelliklerini korumaları için gerekli parakrin sinyal moleküllerini üreten niş, hücrelerle doğrudan temasını sağlamaktadır. Bu bağlanma ayrıca kök hücrelerin hücre polaritesini korumasına, mitotik iğlerini yönlendirmesine ve asimetric hücre bölünmesine izin vermekte; bu süreçler kök hücrenin kendini yenilemesi ve farklılaşması için kritik öneme sahip olmaktadır [13, 15, 16].

METASTAZ



Şekil 2. Kanserleşme sürecinde meydana gelen metastazın şematik olarak gösterimi (BioRender.com ile oluşturuldu)

HDM, kök hücre özelliklerini korumanın yanı sıra, çeşitli sinyal yolları aracılığıyla kök hücre farklılaşmasını da doğrudan düzenleyebilmektedir. Örneğin, HDM'nin bazı bileşenleri, nöral kök hücre biyolojisi için gerekli olan sinyalleri modüle edebilmektedir. HDM ayrıca, bazı sinyal yollarının aktivitesini düzenlemektedir. HDM'nin biyomekanik özellikleri, kök hücre biyolojisinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Beyin benzeri elastikiyete sahip jellerde büyüyen kök hücreler nöronal özellikler sergilerken, daha sert jellerde büyüyen kök hücreler kas veya kemik proteinlerini ifade etmektedir. Bu, doku mühendisliğinin rejeneratif tıpta büyük bir potansiyele sahip olduğunu göstermektedir [13, 15, 16].

Kök hücre yayılması ve farklılaşması arasındaki denge, normal organ homeostazisi ve fonksiyonu için kritik öneme sahip olmaktadır. Bu dengenin bozulması, kök hücre havuzunun aşırı genişlemesi veya kök hücre farklılaşmasının başarısızlığı nedeniyle kanser kök hücrelerinin oluşumuna yol açabilmektedir. Hücre polaritesinin kaybı, asimetrik hücre bölünmesini bozar ve nöral kök hücrelerin aşırı genişlemesine ve beyinde tümör oluşumuna yol açmaktadır. HDM'nin kök hücre nişindeki temel rolleri, hücresel dönüşüm sırasında bir kanser kök hücre nişini hedef almak için potansiyel bir aday haline getirmektedir. HDM'nin düzensiz dinamiklerinin, anormal HDM oluşumuna ve kanser kök hücrelerinin aşırı genişlemesine ve farklılaşma kaybına neden olması mümkündür, ancak bir kanser kök hücre nişinin böyle bir HDM dinamiği düzensizliği sonucu oluşup oluşmayacağı hala araştırma konusu olmaktadır [13, 15, 16].

Kanserle ilgili geleneksel bakış açılarının, hücre döngüsü ve ölümünü kontrol eden HDM'nin önemli bir rol oynadığı modern anlayışa nasıl evrildiği son yapılan çalışmalarda gözlenmektedir. HDM, kanser hücrelerinin büyümesi ve yayılması için uygun bir ortam sağlamaktadır. Özellikle kolajen gibi belirli HDM bileşenlerinin birikmesi veya bozulması, kanser hücrelerinin davranışlarını etkileyebilmektedir. Bu bağlamda, kolajen çapraz bağlanması ve elastik liflerin organizasyonu gibi süreçler, tümör ilerlemesi için kritik olarak sayılan nedenler arasındadır. Kolajen çapraz bağlanması, özellikle LOX enzimi tarafından düzenlenen bir süreçtir. Yüksek LOX aktivitesi, kolajen liflerinin çapraz bağlanmasını artırarak HDM'nin sertliğini artırır ve tümör hücrelerinin göç etmesini teşvik edebilmektedir. Benzer şekilde, hyaluronik asit gibi diğer HDM bileşenleri de kanser metastazı ile ilişkilendirilmiştir [13, 15, 16].

Tümör metastazı sırasında HDM'nin organizasyonundaki değişiklikler, kanser hücrelerinin istilasını için bir yol oluşturabilmektedir. Özellikle, kolajen liflerinin hizalanması, kanser hücrelerinin istilasını kolaylaştırabilmektedir. Tümörlerin HDM ile etkileşimi, hücre dışı ve transmembran proteinler aracılığıyla gerçekleşmektedir. Bu proteinlerin glikozilasyonu gibi modifikasyonları, tümör hücrelerinin davranışlarını etkileyebilmekte ve metastazı kolaylaştırabilmektedir. HDM bileşenlerindeki değişiklikler, büyüme faktörlerinin bağlanma kapasitesini de etkileyebilmekte ve tümör büyümesini desteklemektedir. Bu bulgular, kanser tedavisi ve metastazının anlaşılmasına katkıda bulunarak, yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine olanak tanımaktadır [13, 15, 16].

2.4. Hücre Dışı Matriste Anjiyogenez ve Lenfanjiyogenez

Kanserin yayılması ve HDM üretiminin artması, besin ve oksijen seviyelerinin yetersiz kalmasına neden olarak tümör büyümesini sınırlandırabilmektedir. Bu senaryo, teorik olarak, kanser hücrelerinin metastazını engelleyebilmektedir. HDM vasküler bütünlük için kritiktir. Ancak tümörlerde, pro-anjiyogenik sinyalleme devam etmesi vasküler morfogenezin sonraki adımlarını bozar. Bu da hareketsiz bir endotel hücre fenotipinin edinilmesini ve sağlam, seçici olarak geçirgen bir vasküler bariyerin gelişimini engellemektedir. Kanserde vasküler bazal membran ve HDM tahrip olur ve endotel hücrelerle daha az bağlantılı hâle gelir. Bu özellikler, kanser metastazını kolaylaştırırken, bağışıklık hücrelerinin potansiyel geçirgenliğini artırmaktadır [17-19].

İntegrinler, hücrelerin dış ortama tutunmasını sağlayan heterodimerik reseptör molekülleridir ve mekanik sinyal iletimini iç ve dış etkileşimlerle sürdürmektedir. Kolajen, laminin ve fibronektin gibi ligandlarla etkileşerek hücre sağ kalımı, göçü ve proliferasyon gibi süreçlerin düzenlenmesine katkıda bulunmaktadır. Her hücre tipinde bulunan integrinler, HDM ile etkileşime giren transmembran proteinleridir ve dinamik membran trafiği, adezyon oluşumu ve aktin sitoskeletonunun düzenlenmesi gibi işlevleri yerine getirmektedir [20, 21].

İntegrin sinyali, HDM'nin anjiyogenez üzerindeki temel etkisini kolaylaştırmaktadır. Örneğin, $\beta 3$ integrin, endotel hücrelerde vasküler endotel büyüme faktörü reseptörü 2'yi indükler. Endotel hücrelerde vasküler endotel büyüme faktörü A tarafından uyarılan $\alpha 6 \beta 1$ integrin, tümör dokusunda yeni damar oluşumunu teşvik eden endotel podozom rozetlerinin oluşumu için gereklidir; damar bazal membranının laminini ise $\alpha 6 \beta 1$ integrinin fonksiyonunu engellemektedir [17, 22-24].

Lenfatik sistem, bedendeki dokulardan sıvı, büyük moleküller ve bağışıklık hücrelerini alarak kan dolaşımına taşıyan bir ağıdır. Bu süreç, özellikle tümör yayılması için kritiktir. Kansere ilişkendirilen lenf anjiyogenezin temel yolu, VEGF-C/D ve VEGFR-3 etkileşimini içermektedir. Bu etkileşim, aşağı yönlü sinyal yollarının etkinleştirilmesiyle lenfatik damar oluşumunu teşvik etmektedir. Yara iyileşmesi ve inflamasyon sürecinde, VEGF-C'nin fibrine bağlanabilen bir formu lenf anjiyogenez ve hücreler arası matris birikimini artırmaktadır. HDM'in sertliği, lenfatik Endotel hücre çoğalmasını ve göçünü etkileyen GATA bağlayıcı protein 2 ve VEGFR-3 ekspresyonunu artırmaktadır. Ayrıca, çözünür faktörler ve proteinler, lenf anjiyogenezini teşvik ederek HDM üzerinde etki etmektedir [17, 22-24].

Kolajene bağlı olan bir protein olan CCBE1, embriyonik lenf anjiyogenez için önemlidir. CCBE1, VEGF-C'nin etkinleştirilmesine yardımcı olarak lenf anjiyogenezini teşvik etmektedir. Dönüştürücü büyüme faktörünün artışı, CCBE1'in transkripsiyonel olarak bastırılmasına neden olabilir, bu da tümör ilerlemesiyle ilişkilidir [17]. Genel olarak, tümör lenfatik metastazı, artan lenfatik damar oluşumundan ve immün hücrelerinin lenfatik yolu kullanarak göç etmesinden yararlanmaktadır. Ancak, bu süreç, bağışıklık sistemini baskılayan ortam ve anormal HDM yeniden yapılanması ile ilişkilendirilen immünsüpresif bir mikro çevre tarafından da etkilenebilmektedir [17, 22-24].

2.5. Hücre Dışı Matriste Metastaz

Metastazın tanımlayıcı özellikleri, klasik kanser tanımlarını tamamlamak için dört temel bileşene sahiptir. Bunlar; (I) hareketlilik ve istila, (II) ikincil bölgelerin ve yerel mikro ortamların düzenlenmesi, (III) plastisite ve (IV) ikincil dokuların kolonizasyon yeteneğidir. HDM, bu süreçlerin merkezinde yer alır ve çeşitli aşamalarda farklı şekillerde işlev görmektedir. Örneğin, meme kanseri durumunda, iki fotonlu görüntüleme tekniği ile, metastaz için eğilimli olan doğrusallaştırılmış ve kalınlaşmış kolajen liflerini göstermektedir. Bu lifler, hücrelerin tümörden uzaklaşmasını kolaylaştıran bir ağ görevi görmektedir. Omurga tümörleri primer ve sekonder olmak üzere iki ana grupta sınıflandırılabilir. Primer tümörler, doğrudan omurgayı oluşturan yapıların hücrelerinden kaynaklanan neoplastik yapılardır. Sekonder tümörler ise vücudun diğer bölgelerinde oluşan primer tümörlerden omurgaya metastaz yoluyla yayılan tümörler olarak tanımlanır. Fare modelleri, primer ve sekonder tümör bölgelerindeki kolajen I'nin yeniden düzenlenmesinin benzer olduğunu, bu nedenle matrisin yeniden düzenleme programlarının örtüştüğünü göstermektedir [25]. Meme kanseri hücreleri, normal meme epitel hücrelerinin kullandığı mekanizmaları aktive ederek matrisi bozar ve istilayı kolaylaştırmaktadır. Bu fenomen, pankreas kanseri gibi diğer duktal kökenli tümörlerde de gözlemlenebilmektedir [25-28].

HDM, metastazı destekleyebilirken geniş çapta parçalanmadan veya yeniden düzenlenmeden de işlev görebilir. Mesela metastaz yapan meme kanseri hücreleri, akciğer, kemik ve beyin gibi ikincil tümör bölgelerinde mevcut olan kolajen I'den DDR1 sinyal yoluyla faydalanabilmekte ayrıca, prolil 4-hidroksilaz enzimini düzenleyerek kolajeni hidroksele etmekte ve metastatik bölgelerde birikmesini sağlamaktadır ²⁶. Bu süreçlerin bozulması, akciğer metastazlarını önleyebilecek niteliktedir. Metastatik hücreler, birincil tümörü terk edip ikincil bölgelere göç ederken, dolaşımdaki hemodinamik sıvı kayma stresinden korunmak için matris moleküllerini kullanabilmektedirler. Fibrin-fibronektin mikro pıhtıları ve trombositlerle etkileşimler veya fibronektin ekspresyonunu artırarak, hücreler geçiş sırasında hayatta kalma sinyalini güçlendirmektedir. [26]. Bu bulgular, HDM'nin metastatik süreçte kritik bir rol oynadığını ve metastazı desteklemek için çeşitli mekanizmalarla nasıl yeniden düzenlendiğini göstermektedir. HDM'nin işlevlerinin anlaşılması, metastazı hedef alan yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine katkı sağlayabilmektedir [29].

Metastatik birikimlerin oluşumu genellikle matrisin yeniden şekillenmesini gerektirmektedir. Premetastatik nişlerde bu değişiklikler başlamış olabilir, ancak genellikle tek hücrelerin bölünmesi ve dokuda kolonileşmeye başlaması ile daha fazla yeniden yapılanma gerçekleşmektedir. Bu yeniden modelleme programları, birincil tümörün büyümesini ve yayılmasını kolaylaştıran programlardan farklı olabilmektedir. Ancak, bu farkın kaynağı henüz tam olarak net değildir; farklı stromal popülasyonların varlığı veya birincil ve ikincil tümörlerin klonalitesindeki farklılıklar olabilir. Meme kanseri metastazlarında, glikoproteinlerin salınması, özellikle tenaskin C, periostin ve osteopontin gibi, kanser hücrelerinde önemli hücre içi sinyal yollarını etkinleştirir ve metastatik birikimlerin oluşumunda kritik rol oynamaktadır [29]. Ayrıca, kolonileşen meme kanseri hücreleri, akciğer fibroblastlarında fenotipik değişikliklere neden olur ve destekleyici bir metastatik nişin oluşumunu teşvik etmektedir. Organize fibriller fibronektin açısından zengin matrisler, dinlenmeyi kolaylaştırırken, bu fibronektinin matris metalloproteinazlar (MMP) aracılı parçalanması meme kanseri hücrelerinin büyümesini desteklemektedir. Son olarak, kolorektal kanserin karaciğere metastazında, metastazla ilişkili fibroblastların aktivasyonu, matris birikimini ve sertleşmeyi artırarak kolonizasyonu kolaylaştırmaktadır [26, 29, 30].

2.6. Kanserde Hücre Dışı Matris Sertliği ve Tümör İlerlemesi

Tümör ilerlemesi, farklı HDM yeniden yapılanma süreçlerinin sonucudur ve genellikle üç ana alt sınıfa ayrılabilir. 1-Kanserle ilişkili fibroblastların anormal aktivasyonu nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Bu durum, HDM bileşenlerinin, özellikle de kolajenin, miktarını ve bileşimini değiştirir ve fazla HDM birikmesine neden olmaktadır. 2-Tümör ortamında kolajen çapraz bağlarını artıran LOX aşırı ekspresyonu ile ilişkilidir. 3-HDM'nin proteolitik bozunmasını hızlandırarak TMC'de gelişmiş MMP seviyelerine ve dolayısıyla kolajenin hizalanmasında değişikliklere neden olmaktadır. Tümör ilerlemesi sürecinde HDM sertleşmesinin nedenleri tam olarak anlaşılamamış olmasına rağmen, mevcut bilgilere göre, tümör ilerlemesi ve kemoterapiye karşı direncin gelişmesinden önce HDM'nin yeniden şekillenmesi gerçekleşir. Kanser gelişiminin erken aşamalarında kanser hücreleri, alternatif olarak aktive edilmiş makrofajlar Kanserle ilişkili fibroblastlar arasındaki anormal etkileşimlerin yanı sıra HDM bileşenlerinin aşırı birikmesini ve çeşitli sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin üretimini teşvik etmektedir. Bu süreçler, HDM'de lif hizalanmasının değiştirilmesi ve HDM dönüştürücü enzimlerin üretilmesiyle sonuçlanmaktadır [31]. Bu bağlamda, kanser ilerlemesinin erken evrelerinde büyüme faktörlerinin aşırı salgılanması, fibroblast aktivasyonunu ve farklılaşmasını artırırken, MMP'lerin ekspresyonunu azaltarak HDM bozunma hızını da düşürebilmektedir. Aktive edilmiş fibroblastlar daha sonra Kanserle ilişkili fibroblastlar haline gelir ve dönüştürücü büyüme faktörü hepatosit büyüme faktörü ve fibroblast büyüme faktörü gibi faktörlerin salgılanmasını artırarak anjiyogenez ve hücre büyümesini desteklemektedir [32]. Kanser hücrelerinin aşırı çoğalması ve tümör büyümesinin hızlanması, tümörün çekirdek bölgesinde hipoksiye neden olabilmektedir [31, 33]. Bu durum, vasküler endotel büyüme faktörü ve bağ doku büyüme faktörü gibi büyüme faktörlerinin salgılanmasını artırarak anjiyogenez ve hücre alımının hızlanmasına neden olabilmektedir. Epitelyal mezenkimal değişim (EMD) süreci sırasında kanser hücreleri, koloni uyarıcı faktör büyüme faktörünü salgılayarak makrofajları tümör bölgesine çeker ve metastazı teşvik eden faktörlerin salınımını artırmaktadır [22]. Sonuç olarak, invaziv kanser hücreleri, sertleşmiş HDM'yi parçalayarak ve yeniden şekillendirerek lenf düğümlerine ve kan dolaşımına kaçarak ikincil metastaz bölgelerine yayılabilmektedirler [31-34].

MMP'ler, belirli bir protein grubudur ve HDM'deki değişikliklerden sorumludur. Bunların aktivitesi, doku metalloproteinaz inhibitörleri adı verilen bir grup protein tarafından kontrol edilir. Araştırmalar, MMP'lerin aşırı ifadesinin ve etkinliğinin güçlendirilmiş HDM'nin oluşmasına ve kanser hücrelerinin yayılmasına ve kemoterapiye direnç geliştirmesine neden olabileceğini göstermektedir. Örneğin, pankreas kanseri üzerinde yapılan bir çalışmada, HDM'nin kolajen içeriğinin artması, belirli bir MMP olan MMP14'ün daha fazla üretilmesiyle ilişkilendirilmiştir. Bu durum, kanser hücrelerinin kemoterapi ilacı olan gemcitabine karşı direnç geliştirmesine yol açabilmektedir [31-34].

2.7. Kanserde Tümör Mikro Çevre Kolajeni

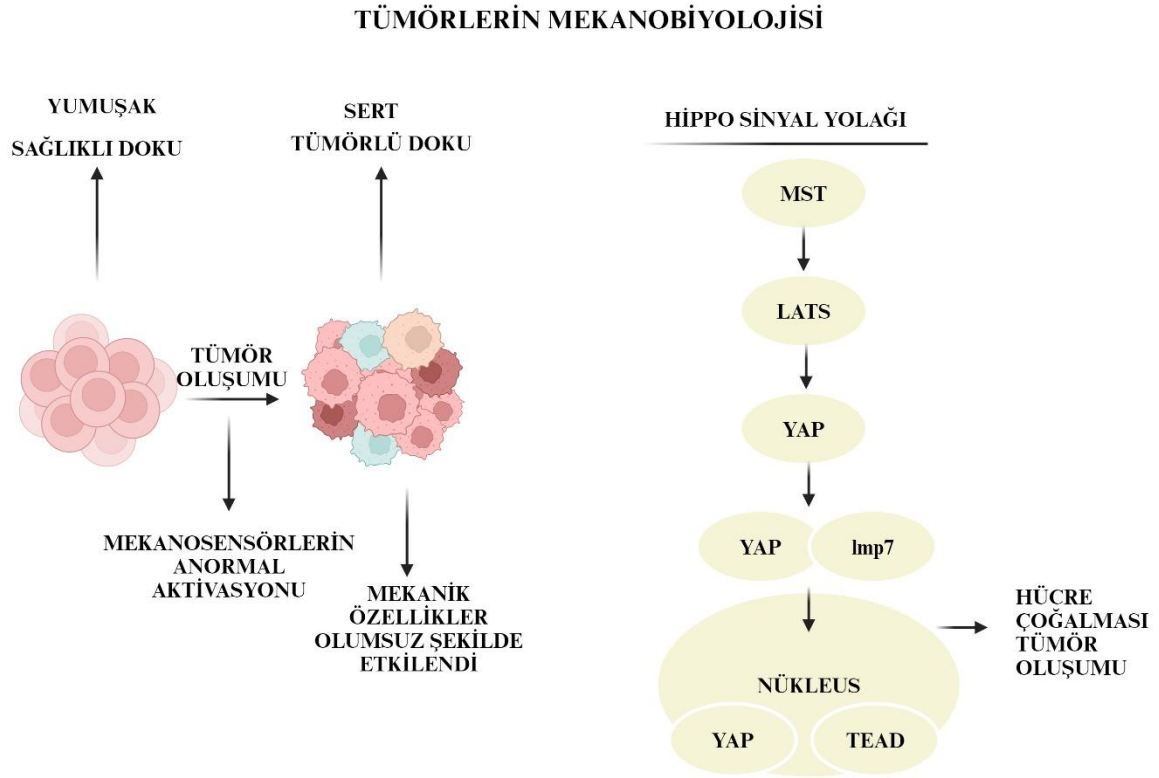
HDM, çok hücreli yaşamı düzenlemek için gerekli olan dinamik bir üç boyutlu (3B) bir ağıdır. Kötü huylu tümörlerin ilerlemesi hem hücrel mutasyon yükü hem de TMC'nin dışsal etkileri ile belirlenmektedir. Meme kanseri ilerlemesi, organ gelişiminde olduğu gibi, artan meme kanseri hücrelerinin ve HDM'nin biyokimyasal ve biyofiziksel özellikleri arasındaki etkileşime bağlıdır. Kanser ilerlemesi sırasında değişen HDM, tümör büyümesini ve metastatik yayılımı değiştirerek TMC'yi şekillendirir ve tanımlar. Kanserde, normal doku matrisi, özellikle kanserle ilişkili fibroblastlar tarafından üretilen tümör matrisi ile değiştirilmektedir [35]. Kolajen I, HDM'nin önemli bir yapısal bileşeni olup, farklı katı tümör tiplerinde hem pro-tümörojenik hem de anti-tümörojenik rollerle ilişkilendirilmiştir. Kolajen I'nin artan birikimi, agresif meme kanserinde bilinen bir risk faktörü olan yüksek mamografik yoğunluğa önemli ölçüde katkıda bulunur ve kötü klinik sonuçlarla ilişkilendirilmektedir. Kolajenler genellikle hücre dışında salgılanır ve 3B matrisin oluşumu ve onarımı sırasında birleştirilmektedir. Kolajen I liflerinin birikmesi ve organizasyonu, diğer matris bileşenleri tarafından düzenlenmektedir. Bu karmaşık yapıyı anlamak, matris özgü numune hazırlama ve analitik yöntemler gerektirir ve kök hücre nişinin, tümörlerin ve metastatik bölgelerinin matris özelliklerine ilişkin temel bilgiler sağlamaktadır [35-38].

Kanser bağlamında, matrisin veya matrisi üreten hücrelerin seçici olmayan tükenmesinin olumsuz sonuçlara yol açabileceği ve paradoksal olarak tümörün ilerlemesini ve metastatik yayılımını hızlandırabileceği gösterilmektedir [35]. Matris ağının değişimine dair yeni anlayışlar, kanser hücresi davranışını düzenlemek için matris moleküllerinin birlikte çalışabilirliği hakkında ipuçları verebilmektedir. Bu nedenle, matrisin düzenlenmesine odaklanan daha incelikli yaklaşımların terapötik ortamda daha fazla umut vaat ettiği düşünülmektedir. Bununla birlikte, matris bileşiminin ve özellikle salgı kaynağının kanser gelişimine olan katkısını daha iyi anlamak için daha fazla çalışma gerekmektedir. Pro- ve anti-tümörojenik matris arasındaki denge, katı tümörler ilerledikçe tümör ve metastaz oluşumunda kritik bir rol oynamaktadır [35-38].

3. KANSER VE MEKANOTRANSDÜKSİYON

Hücreler, kendi mikro çevrelerini hisseder, bu çevreye yapışır ve kendi mikro çevrelerindeki HDM'i, dışardan gelen mekanik uyarılara tepki olarak tekrardan modelleyebilme özelliğine sahiptir. Mekanotransdüksiyon diye isimlendirilen, hücrelerin mekanik enerjiyi biyokimyasal tepkilere dönüştürme sürecidir ve bu süreç, mekanik kuvvetlerin hücre sinyal moleküllerinde yapısal değişikliklere yol açmasıyla gerçekleşmektedir. Hücreler, bu kuvvetlere yanıt vererek biyokimyasal sinyaller üretir ve bu sinyaller aracılığıyla işlevlerini düzenlemektedir. Bu süreçte, proteinlerin mekanik uyarılara duyarlılığı biyofiziksel spektroskopi veya floresan rezonans enerji transferi (FRET) görüntüleme sensörleri gibi yöntemlerle incelenmektedir. Endojen mekanotransdüksiyon yolları, protein bileşenlerinin aşırı ekspresyonu, mekanik olmayan girdilere duyarlılık kazandırılması ve Piezo1 ile YAP/TAZ sinyal kaskadlarının modüle edilmesi yoluyla değiştirilebilir. [39-43].

Kanser hücrelerinde ise mekanotransdüksiyon, çevresel mekanik sinyallerin algılanıp bu sinyallere karşı verilen biyokimyasal tepkilerle tümör hücrelerinin davranışlarını düzenler (Şekil 3). Kanser hücreleri, artan hücre kütlesi nedeniyle sertlik ve stresle karşılaşırken, bu mekanik değişiklikler hücre içi sinyallemeyi ve tümör oluşumunu etkileyebilmektedir. Özellikle integrinler, hücre sinyal yollarını etkileyerek kanser hücrelerinin hayatta kalmasını ve metastaz yapmasını destekler. Integrinlerin aktivasyonu, hücre zarındaki fosforilasyon ve Rho kinazlarının devreye girmesiyle, tümör stromasının hücre göçü ve metastaz için elverişli bir ortam oluşturmaya katkıda bulunmaktadır. Mekanik sinyallerin çekirdeğe iletilmesi, serum yanıt faktörü ve Piezo1 gibi sensörlerle sağlanırken, YAP-TAZ transkripsiyonel düzenleyiciler, kanser kök hücrelerinin çoğalmasını ve metastazı teşvik etmektedir. Bu süreçler, kanserin ilerlemesi ve tedaviye direnç kazanmasında kritik rol oynamaktadır [44-46].



Şekil 3. Şekilde görmekte olduğumuz tümör mekanobiyolojisi kapsamında, tümör oluşumu esnasında mekanosensörlerin nasıl etkilendiği ve hippo sinyal yolağının basamaklarının modellenmesi (BioRender.com ile oluşturuldu)

3.1. Mekanotransdüksiyonda Hücre İskeletinin Rolü

Mikrotübüller, sitoskeletonun en sert bileşenleridir ve ökaryotik hücrenin uzunluğunu kapsayacak şekilde organize olabilmektedirler. Bu yapılar, yüksek basınca dayanarak hücre şeklini korur ve hızlı bir şekilde yeniden organize olabilen dinamik bir yapıya sahiptir. Mekanotransdüksiyon üzerindeki rolleri tam olarak anlaşılmamış olsa da mikrotübüller mekanik ipuçlarını algılayabilmekte ve yanıt verebilmektedir [42, 47-49]. Ara filamentler, mikrotübüller ve aktin filamentlerinden daha kısa, esnek ve uzayabilir özelliktedirler. Bu özellikler, hücrelere mekanik direnç sağlamaktadır. Ara filamentler, hücre-hücre ve hücre-matris yapışmalarıyla etkileşimde bulunmakta ve mekanik sinyalleri hücre içine ileterek hücre sertliğini kontrol etmektedir [42, 47-50]. Aktin filamentleri hem kuvvet iletimi sağlar hem de polimerizasyon yoluyla kuvvet üretmektedir. Bu filamentler, çift sarmallı helikslerde bir araya gelen aktin monomerlerinden oluşur ve yarı esnek yapıları sayesinde hücrelerin hızlı şekil değişimini desteklemektedir. Aktin filamentlerinin dinamizmi, mekanik ipuçlarına duyarlılığıyla ilişkili olup, gerilime yanıt olarak diğer proteinlerle etkileşmektedir. Aktin filamentlerinin mekanik algılama yetenekleri, sinyal yolunu ve transkripsiyonel düzenlemeyi etkileyebilmektedir [42, 47-49]. Hücre korteksi, plazma membranının altında bulunan ve hücre şeklini düzenleyen bir sitoskeleton ağını içermektedir. Hücre korteksinin sitoskeletonu, hem biyokimyasal hem de mekanik sinyalleri algılar ve bu sinyallere yanıt verir. Plazma membranı, çeşitli bağlanma motifleri aracılığıyla kortikal aktin ile etkileşimde bulunmakta ve bu etkileşim mekanotransdüksiyon sürecine katkıda bulunmaktadır. Mekanik kuvvetler, hücre korteksinden çekirdeğe hızlı bir şekilde iletilir ve epigenetik ya da transkripsiyonel değişikliklere neden olabilmektedir [42, 47-50].

3.2. Hücre Dışı Matris ve Mekanotransdüksiyon

Mekanotransdüksiyon, hücrelerin çevresel mekanik kuvvetleri algılaması ve bu kuvvetlere yanıt vermesi sürecidir. Bu süreç, hücre-hücre ve hücre-matris yapışıklıkları tarafından yönetilen karmaşık bir etkileşim ağı içerir. Hem hücre-hücre bağlantıları hem de hücre-matris yapışıklıkları, mekanik sinyalleri hücre içi sinyallere dönüştürerek hücrel fonksiyonları düzenler [42, 46, 50, 51].

HDM’de, çevresel sinyaller hücrel davranışları, örneğin göç, çoğalma, farklılaşma, gen ifadesi ve apoptoz gibi temel süreçleri etkilediği için, HDM ve mekanotransdüksiyon birbiri ile iç içedir [42]. HDM’nin sertliği, bu hücrel süreçleri doğrudan etkileyebilmekte ve mekanotransdüksiyon bu bağlamda önemli bir rol oynamaktadır [41, 42]. Belirli bir sertlikteki iki boyutlu bir matrisle etkileşime giren hücreler, tekrarlanan testler ve yanıt olaylarıyla belirgin bir morfoloji oluşturmaktadır. Sertlik algılamasının, matrisin sert olup olmadığını belirlemek ve uygun sinyalleri geliştirmek için hücre kenarlarında yaklaşık bir dakika boyunca inşa edilen ve parçalanmış standart bir duysal modülün periyodik olarak oluşumunu ve parçalanmasını içerdiği anlaşılmaktadır. Bu algılama süreci, HDM’ye hücre dışı taraflarda ve adaptör proteinler aracılığıyla hücre içi taraflarda aktin iskeletine bağlanan transmembran integrin molekülleri tarafından gerçekleştirilmektedir [39-43].

Mekanik algılama, yeni bağlanmış matris üzerindeki integrin yapışmalarının aktinomyozin kasılmaları yoluyla kuvvet uygulanması ile oluşmaktadır. Uygulanan kuvvetlere ve matrisin direncine yanıt olarak, yapışmalar boyutlarını, güçlerini ve dinamiklerini değiştirmektedir. Bu durum, sert matrislerde daha büyük yapışmalara ve daha fazla kuvvete bağlı sinyal oluşumuna neden olmaktadır. Güçlü yapışmaların oluşumu, ek lamellipodial uzantılar ve geri çekilme ile matris sertliğinin bir sonraki mekanosensasyonunun aktivasyonunu sağlamaktadır [39-43]. Yapışma desenleri, matris bölgelerinin şekli ve yoğunluğu tarafından kontrol edilebilmektedir. Hücre kenarındaki aktin akışından gelen kuvvetlerin modellenmesi, ortaya çıkan desenlerin bazılarını açıklayabilir düzeydedir. Ancak, temel algılama süreçleri ve aktin ile myozin dinamiklerini düzenleyen moleküller ile nükleer ifade profilleri açısından ürettikleri sinyaller hakkındaki anlayışımız arasında büyük bir bilinmezlik bulunmaktadır [39-43].

3.3. Mekanotransdüksiyon ve Hücre-Matris ile Hücre-Hücre Yapışıklıklarının Rolü

Hücre-hücre bağlantıları, bitişik hücreleri birleştiren ve kuvvetlerin algılanmasını sağlayan protein komplekslerinden oluşmaktadır. Bu bağlantılar, hücrelerin dışsal ve içsel kuvvetlere karşı dayanıklılığını artırmaktadır. Hücre-hücre yapışmaları, doku tipine ve fizyolojik koşullara bağlı olarak farklı mekanik özellikler gösterebilmektedir. Özellikle adherens bağlantıları, kaderin kompleksleri aracılığıyla sitoskeletonla bağlanarak gerilim iletimi sağlamaktadır. Kaderin ve vinculin gibi mekanosensitif proteinler, bu bağlantılarda önemli roller oynamaktadır. Örneğin, vinculin, aderens bağlantılarındaki gerilimi düzenleyerek α -katenini stabilize etmektedir. Desmozomlar gibi yapılar ise mekanik stresin emilimini sağlamak için ara filamentlerle birleşim göstermektedirler [42, 46, 50, 51].

Hücre-matris yapışıklıkları, integrinler ve adaptör proteinlerden oluşan büyük kompleksler aracılığıyla HDM’yi sitoskeletonla bağlamaktadır. Bu yapışıklıklar, mekanik sinyalleri algılayarak hücre içi sinyallemeyi etkilemektedir. İntegrinler, HDM bileşenleriyle etkileşime girerken, bu etkileşimler çeşitli hücrel işlevleri düzenlemektedir. Örneğin, sert substratlarda fokal adezyonlar aktin filamenti büyümesini teşvik etmektedir. İntegrinler, talin ve vinculin gibi F-aktin bağlayıcı proteinlerle etkileşmekte; bu proteinler, yapışıklıkların stabilitesini ve hücre hareketliliğini düzenlemektedir [42, 46, 50, 51].

3.4. Hücre Dışı Matriste Protein Katlanması ve Mekanotransdüksiyon

HDM, hücrelerin çoğalması, farklılaşması ve apoptozunu düzenleyen hayati bir süreçtir. Hücreler, mekanik çevrelerini algılayamadıklarında hayatta kalmakta zorluk çekmektedirler. Araştırmalar, hücrelerin mikro çevrelerini kimyasal sinyaller aracılığıyla algılayabildiklerini göstermektedir [13].

Bu algılama yeteneği, hücre iskeletinin kritik bir bileşeni olan aktine bağlıdır. F-aktin polimerizasyonunun inhibisyonu, hücrelerin kuvvet üretme kapasitesini sınırlar, bu da hücrelerin yumuşak bir substrat üzerine yerleştirilmesiyle benzer biyolojik etkiler oluşturmaktadır. Özellikle, hücrelerin iç kuvvet üretme yeteneği, kasılma aktin demetlerinden ve bunların mekanik algılama için gerekli olan Rho-ilişkili protein kinaz (ROCK) gibi düzenleyicilerinden kaynaklanmaktadır [13, 52-54].

Mekanik hücre davranışı üzerinde derin etkileri olduğu bilinmektedir, ancak mekanik kuvvetin gen transkripsiyonunu ve protein ifadesini nasıl dönüştürdüğü tam olarak anlaşılamamıştır. Son araştırmalar, HDM tarafından uygulanan mekanik kuvvetin iletilmesinde protein etkileşimlerinin önemli olduğunu göstermektedir. Örneğin, talin adlı molekülün, fokal adezyon komplekslerinde aktine bağlanarak mekanik kuvvet iletimi sırasında açıldığı gösterilmiştir. Tali'nin mekanik olarak açılması, fokal adezyon komplekslerine konsantre olan RhoA ve hücre kontraktilesini düzenleyen DLC1 adlı molekülün etkisini artırmaktadır. Tali'nin R8 bölgesinin mekanik olarak kilitlenmesi, molekülün açılmasını engelleyerek DLC1'in sinyalini bozmakta ve dolayısıyla hücre davranışını etkilemektedir [13, 52]. Tek moleküllü kuvvet mikroskobu (SMFM) kullanılarak yapılan çalışmalar, her talin çubuğu alt alanının 10 ila 40 pN arasındaki kuvvet aralığında açılmaya duyarlı olduğunu göstermektedir. Tali'nin çubuk demetlerinin mekanik stabilitesi, küçük yapısal farklılıklardan etkilenmekte ve bazı tek nokta mutasyonları HDM sinyallerinin yanlış yorumlanmasına yol açarak hücre tepkiyi değiştirebilmektedir. Bu yanlış yorumlama, TMÇ'deki kanser hücrelerinin davranışını etkileyebilmekte, DLC1 deaktivasyonunu tetikleyebilmekte, hücre kontraktilesini artırabilmekte ve hücre göçünü uyatabilmektedir [13, 50-52].

3.5. YAP ve TAZ Mekanotransdüksiyonunun Kanser Üzerindeki Etkileri

YAP ve TAZ proteinleri, hücre çoğalmasını ve hücrenin hayatta kalması, organ gelişimi, hücre farklılaşması ve progenitör hücrelerin kendini yenilemesi gibi süreçlerde kritik roller üstlenmektedirler. Bu proteinler, hücre içinde aktif bir şekilde çekirdek ile sitoplazma arasında hareket etmektedirler. Sitoplazmada bulunduklarında Wnt sinyal yolu gibi belirli sinyal yollarını düzenlemektedirler⁵⁵. Çekirdekte bulunduklarında ise, kanserle ilişkilendirilen genlerin ekspresyonunu düzenlerler, özellikle TEA alanı aile üyeleri gibi DNA'ya bağlanabilen transkripsiyon faktörleri ile etkileşime girmektedirler (Şekil 4) [13, 54, 56-58].

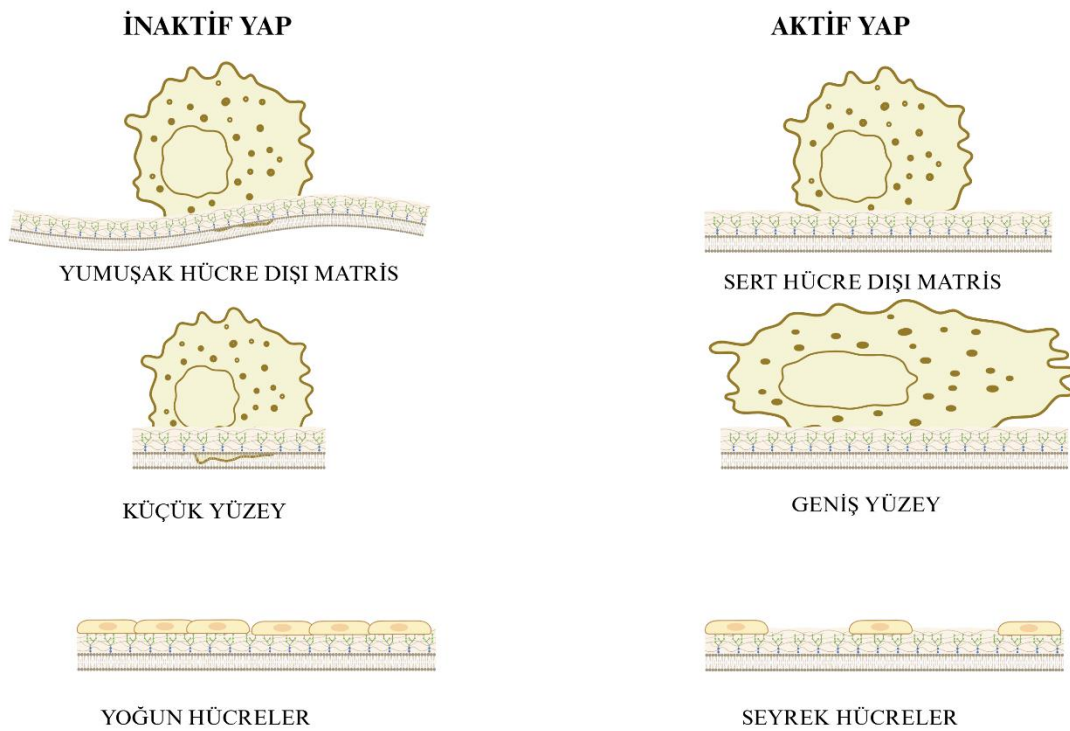
Biyokimyasal inhibisyon durumunda, YAP ve TAZ sitoplazmada birikir, bu da onların çekirdek içindeki gen transkripsiyonunu düzenleme işlevinin ana olduğunu düşündürür. Hücreler substrattan ayrıldığında YAP ve TAZ aktivitesi inhibe edilir, bu da onların çekirdeğe taşınmasının F-aktin hücre iskeleti ve mekanik kuvvet tarafından düzenlenebileceğini göstermektedir. Memeli sistemlerinde, matris elastikiyeti ve hücre yayılma geometrisi gibi faktörlerin YAP ve TAZ'ın nükleer taşınımını ve buna bağlı fizyolojik süreçleri etkilediği gösterilmiştir. Bu bulgular, mekanik sertliğin hücre sinyalini ve kötü huylu tümör hücre davranışını etkileyen YAP ve TAZ yoluna bağlı olduğunu göstermektedir [13, 54, 56-58].

YAP ve TAZ'ın nükleer translokasyonu için hücre iskeletinde gerilimin yeterli olduğu durumda, bu süreci aracılık eden birçok potansiyel yol ve protein bulunmaktadır. Örneğin, agrin adlı bir heparan sülfat proteoglikan, YAP ve TAZ'ın nükleer translokasyonunu kolaylaştırabilmektedir. Agrin, Lrp4 ve MuSK yolu aracılığıyla YAP ve TAZ'ın nükleer translokasyonunu artırarak Hippo tümör baskılayıcı yolunu inhibe edebilmektedir. Angiomotin protein ailesi gibi çeşitli bağlantı proteinleri, aktomiyosin kontraktilesindeki değişikliklerle birlikte YAP ve TAZ'ı düzenlemektedir. Ras ile ilişkili GTPaz Rap2'nin de YAP ve TAZ'ın nükleer translokasyonunu etkilediği gösterilmiştir. Bu bulgular, HDM algılamasında ve YAP ve TAZ aktivitesinin düzenlenmesinde çeşitli proteinlerin önemli roller oynadığını göstermektedir [13, 54, 56-58].

YAP ve TAZ hem metastatik süreçlerde hem de genel doku onarımı sırasında önemli roller üstlenmektedir. Yüksek YAP ve TAZ aktivasyonu, kanser hücrelerinin büyümesini ve ilaca direnç geliştirmesini teşvik ederken, düşük aktivasyon daha az agresif fenotiplere yol açmaktadır. Bu proteinler, TMÇ'de stromal hücrelerin dönüşümünü ve anjiyogenezi destekleyerek tümör gelişimini etkileyebilmektedir. Bununla birlikte, YAP ve TAZ'ın karsinomların kökeninden gelen işlevleri ele geçirip geçirmediği de önemlidir; çünkü tekrarlama ve metastaz sürecinde, organlar bu kök hücre parçalarından faydalanarak yeniden inşa edilmekte ve onarılmaktadır [55, 59].

Somatik kök hücre sistemi, YAP ve TAZ'ı etkinleştirmek için yerel doku nişlerinden gelen spesifik sinyallere ihtiyaç duymakta; ancak TMÇ'deki bu sinyaller, kanserle ilgili değişikliklerle devre dışı bırakılabilmektedir.

YAP ve TAZ aktivasyonu, kanser kök hücre görünümünde ve tümörlerin iyileşmesinde ilaç tedavisinin etkinliğini artıran kritik bir mekanizmadır. Bu proteinler, meme kanserinde paklitaksel ve doksorubisin gibi ilaçlara karşı direnç sağlarken, DNA'ya zarar veren sisplatin ve radyasyona karşı koruma sunmaktadır. Ayrıca, YAP mekanotransdüksiyon yolu, melanom ve meme kanserlerinde hücre gerilimi ve aktin stres lifleri aracılığıyla ilaç direncinin azaltılmasına katkıda bulunmakta; yumuşak matrislerde tedavi etkinliğini artırırken, sert matrislerde YAP ve TAZ aktivasyonu direncini güçlendirmektedir. Tümör fibroblastlarının sert bir HDM üretimi de bu süreçte destek sağlamaktadır. Sonuç olarak, YAP ve TAZ, kanser tedavisinde yalnızca direnç oluşturmamakta, aynı zamanda onkojenik oluşumu aşma yeteneği de sağlamaktadır [55, 59-62].



Şekil 4. Aktif ve İnaktif Olarak Verilen YAP Organizasyonunun Hücre ve HDM Üzerindeki Etkilerinin Şematik Olarak Gösterilmesi (BioRender.com ile oluşturuldu)

4. HÜCRE DİŞİ MATRİS BİLEŞENLERİ VE MEKANOTRANSDÜKSİYON İLE KANSER TEDAVİSİ

HDM'nin kanser gelişimindeki rolü oldukça kritiktir. Kanser hücreleri, HDM'nin sertliğini artırarak kanser hücrelerinin davranışlarını etkilemekte ve bu etkileşim mekanotransdüksiyonla ilgili birçok yolu aktive etmektedir. HDM'nin bu düzensizliği, TMÇ'nin önemli bir bileşeni olup, kanser tedavisi için umut verici terapötik hedeflerin keşfedilmesine katkıda bulunabilir.

HDM ve hücreler arası etkileşimler konusunda yapılan araştırmalar, 1980'lerde integrinlerin tanımlanmasıyla hız kazanmıştır. Bu araştırmalar, HDM'nin hücre davranışlarını nasıl etkilediğini anlamamıza yardımcı olmaktadır. 2010'larda, integrin sinyalinin inhibe eden küçük bir moleküler bileşik olan Ibrutinib'in lenfoid lösemi ve lenfoma tedavisinde klinik kullanımı, bu alandaki biyolojik bilginin pratik ilaçlara dönüşümünün başarılı bir örneğidir. Ayrıca, doğal ve yapay HDM malzemelerinin biyomühendisliği, tıbbın birçok dalında önemli başarılar elde etmiştir. Örneğin, doğumda izole ya da yaygın alanlarda cilt yokluğu ile karakterize heterojen hastalık grubu olan aplazia kutis konjenita tedavisi için yapay bir dermal rejenerasyon şablonu geliştirilmiştir [1, 63, 64].

Sonuç olarak, HDM'nin kanser gelişimindeki rolünün kapsamlı bir şekilde anlaşılması, kanser tedavisinde yeni ve etkili terapötik stratejilerin geliştirilmesine katkı sağlayabilir niteliktedir. Tümörlerdeki sertleşmiş matris, ilaç duyarlılığını azaltarak kemoterapi ve bağışıklık tedavilerinin etkinliğini düşürmektedir. Sertleşmiş matris, ilaçların tümör dokusuna sızmasını engelleyen fiziksel bariyerler oluşturmakta ve bu durum, özellikle karaciğer metastazı olan kolorektal kanser hastalarında sistemik kemoterapiden fayda sağlanmasını zorlaştırmaktadır. Ayrıca, sert matris, mikro kan damarlarını sıkıştırarak ilaçların tümör dokusuna erişimini de zorlaştırmaktadır. Sert HDM, TMC'de hipoksiye yol açarak neovasküler kaosu tetiklemektedir. Bu durum, düzensiz ve sızdıran intratumoral mikrodamarların oluşmasına neden olur ve kemoterapötik ilaçların taşıma verimliliğini olumsuz etkilemektedir. Ayrıca, HDM sertliği, tümör hücrelerinin hipoksik bir ortamda çoğalma yeteneğine sahip kanser kök hücrelerine dönüşümünü destekler. Kanser kök hücreler, anti-kanser ilaçlarına karşı daha dirençli bir yapıya sahiptir [1, 65-67].

Matris sertliği, tümörlerin radyasyon direncinde de önemli bir rol oynamaktadır. $\beta 1$ integrinler, çeşitli kanser türlerinde protein ifadeleri artar ve bu integrinlerin artışı, pankreas, prostat, glioblastoma, melanom ve kolorektal karsinomdaki tümör hücrelerinin radyasyon tedavisinden sonra hayatta kalmasına katkıda bulunmaktadır. Mekanik olarak, $\beta 1$ integrinlerin azalması akış sinyalleri radyasyona yanıt olarak etkinleştirilir. PI3K/AKT'nin aktivasyonu, radyasyon direncine yol açar ve integrin sinyallemesinin inhibisyonu, radyasyona maruz kalan kanser hücrelerinin duyarlılığını artırmaktadır [1, 65-68].

4.1. Matris Sertliğini Hedef Alan Tedaviler

Integrinler kanser dönüşümünde ve mekanotransdüksiyonda önemli rol oynarlar ve umut verici ilaç hedefleri olarak değerlendirilirler. Özellikle, tümör hücreleri ile ilişkili stromal hücreler tarafından yaygın olarak ifade edilen integrin $\alpha 1 \beta 1$, $\alpha 5 \beta 1$, $\alpha 9 \beta 1$ ve $\alpha v \beta 3$, TMC'nin özelliklerini önemli ölçüde etkilemektedir. Klinik öncesi çalışmalar, integrin inhibitörlerinin hastalığın ilerlemesini önemli ölçüde engelleyebileceğini göstermektedir. Örneğin, Vitaxin gibi integrin $\alpha v \beta 3$ 'e odaklanan hümanize bir monoklonal antikor, meme, akciğer ve kolon kanseri hastalarında intratümöral anjiyogenezi baskılayarak terapötik potansiyel göstermiştir. Benzer şekilde, volociximab gibi integrin $\alpha 5 \beta 1$ 'e spesifik olarak bağlanan ilaçlar, yumurtalık, periton, pankreas ve böbrek kanserlerinde etkili olmaktadır [1, 65, 69-72].

Paolillo ve ekibi, glioma kanseri hücrelerinde hücre göçünü bastırabilen ve ayrılma aracılı anoikis'i artırabilen 1a-RGD adlı küçük bir molekülün RGD-integrin etkileşimini hedeflediğini bulmuşlardır. Cilengitid gibi integrin $\alpha v \beta 3$ ve RGD arasındaki bağlanmayı hedefleyen spesifik peptit antagonisti, baş ve boyun tümörleri olan hastalarda güvenli bir profil ve klinik iyileşme göstermiştir, ancak olumsuz etkileri göz önünde bulundurulmalıdır [1, 65, 69-72].

DDR1'in kanser ilerlemesi ve metastazındaki rolü, yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. Aguilera ve ekibi, DDR1'in pankreas duktal adenokarsinom hücrelerinde göçü engellediğini göstermişlerdir. DDR1 inhibitörleri ile klasik kemoterapötik ilaçların kombinasyonu, tümör yükünü azaltmıştır. DDR1'in yıkılması, meme kanseri fare modellerinde tümör büyümesini ve metastazını baskılamıştır. DDR1'in inhibisyonu, KRAS mutant akciğer adenokarsinomu fare modelinde tümör saldırganlığını azaltmıştır [1, 65, 66, 70].

DDR sinyali, tirozin kinaz inhibitörleri tarafından bloke edilebilir ve bunlar kanser tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Örneğin, nilotinib gibi ikinci nesil bir tirozin kinaz inhibitörleri, kolorektal kanser hücrelerinin tümör metastazını baskılayarak DDR sinyal yolunu inhibe etmektedir. DDR2 mutasyonuna sahip hastalar, vahşi tip DDR2'ye sahip olanlara göre dasatinib'e daha duyarlıdır. 3-(2-(pirazolo[1,5-a] pirimidin-6-il) etinil) benzamidler gibi seçici DDR1 inhibitörleri, in vitro kanser istilasını, yapışmayı ve tümör oluşumunu potansiyel olarak zayıflatabilirler [1].

5. SONUÇ VE TARTIŞMA

Kompleks bir hastalık olan kanser, doku mikro çevresindeki hücreler, HDM ve kanser hücreleri ile sürekli etkileşim halinde olduğu için mikro çevreyi ve HDM yumuşak/sertliğini anlamak, kanser için geliştirilecek terapötik ajanlar ve tekniklerin geliştirilmesi için umut vericidir.

Yapılan kanser araştırmalarında, mikro çevre ve HDM'nin biyomekanik özelliklerinden faydalanılır, bu etkili bir tedavi için önemli role sahiptir. Özellikle 3B baskı teknolojisi ve organoidler, kanserin HDM ile olan etkileşimlerini modelleyerek ilaç süreçlerini hızlandırır. Bu yaklaşımlar, kanserde meydana gelen değişimleri mikro çevre ile uygun taklidini sağlayarak yapılan testlerin doğruluğundan emin olmamıza yardımcı olur. HDM'yi hedef alan tedaviler, kanser belirtilerini destekleyen mekanizmaları bozmayı amaçlar. HDM'nin yapısındaki proteinlerin veya enzimlerin testleri kanser gelişimini ve metastazı durdurabilir. Bu hedefler, HDM'nin kansere yönelik mekanotransdüksiyon sinyallerini etkileyerek, kanser tedavisi umut verici bir yaklaşım sunar.

Sonuç olarak, HDM'nin kanser üzerindeki etkileri konusundaki literatürdeki çeşitli bulgular, bu alandaki araştırmaların önemini vurgulamaktadır. HDM'nin düzensizliğinin yol açtığı, kanser gibi hastalıkların, hücre biyolojisindeki rolünün daha iyi anlaşılması, kanserle mücadelede yeni stratejilerin geliştirilmesi ve hastalığın etkilerinin azaltılması amacıyla yeni biyomühendisliksel teknolojilerle beraber HDM hedefli anti-kanser ilaçlar tasarlanabilir, kanserin klinik prognozunu etkili bir şekilde tahmin edilebilir ⁶⁶. Böylece, kanserin erken teşhisi ve izlenmesi daha hassas ve etkili hâle gelir.

Özetle, HDM kaynaklı mekanik kuvvetin, hücre içi iskelet sistemini değiştirip, hücrenin morfolojisi ve fizyolojisini değiştirdiğini ve hücre yollarına etki etmektedir. Mekanik kuvvetin HDM'yi nasıl düzenlediğini bu kuvvetleri etkileyen faktörlerin insan tümörlerindeki fonksiyonlarını tahmin edebilen biyobelirteçlerin ve ilaç geliştirme ve dağıtımında dikkatli bir şekilde incelenmesi, klinikte hedefli tedaviler geliştirmede başarılı olacaktır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI BİLDİRİMİ

Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

YAZARLARIN KATKI ORANI

İlknur Tosun: Derlemenin Literatür Araştırması, Yazımı-Orijinal Taslak, İnceleme ve Düzenlenme.
Tuğba Topal: Derlemenin Fikri, Kurgusu, Orijinal Taslak, İnceleme – Düzenleme ve Danışman/Kontrolörlük.

KAYNAKLAR

- [1] Huang, J., Zhang, L., Wan, D., Zhou, L., Zheng, S., Lin, S., and Qiao, Y. (2021). Extracellular matrix and its therapeutic potential for cancer treatment. *Signal Transduct Target Ther*, 6. <https://doi.org/10.1038/S41392-021-00544-0>.
- [2] Li, C., Teixeira, A.F., Zhu, H.J., and ten Dijke, P. (2021). Cancer associated-fibroblast-derived exosomes in cancer progression. *Molecular Cancer*, 20. <https://doi.org/10.1186/S12943-021-01463-Y>.
- [3] Dick, J.E. (2008). Stem cell concepts renew cancer research. *Blood*, 112, 4793–4807. <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2008-08-077941>.

- [4] Yamada, K.M., Collins, J.W., Cruz Walma, D.A., Doyle, A.D., Morales, S.G., Lu, J., Matsumoto, K., Nazari, S.S., Sekiguchi, R., Shinsato, Y., et al. (2019). Extracellular matrix dynamics in cell migration, invasion and tissue morphogenesis. *International Journal of Experimental Pathology*, 100, 144–152. <https://doi.org/10.1111/iep.12329>.
- [5] Afasizheva, A., Devine, A., Tillman, H., Fung, K.L., Vieira, W.D., Blehm, B.H., Kotobuki, Y., Busby, B., Chen, E.I., and Tanner, K. (2016). Mitogen-activated protein kinase signaling causes malignant melanoma cells to differentially alter extracellular matrix biosynthesis to promote cell survival. *BMC Cancer*, 16. <https://doi.org/10.1186/S12885-016-2211-7>.
- [6] Long, K.R., and Huttner, W.B. (2019). How the extracellular matrix shapes neural development. *Open Biology*, 9. <https://doi.org/10.1098/rsob.180216>.
- [7] Theocharis, A.D., Skandalis, S.S., Gialeli, C., and Karamanos, N.K. (2016). Extracellular matrix structure. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 97, 4–27. <https://doi.org/10.1016/J.ADDR.2015.11.001>.
- [8] Kyriakopoulou, K., Piperigkou, Z., Tzaferi, K., and Karamanos, N.K. (2023). Trends in extracellular matrix biology. *Molecular Biology Reports*, 50, 853–863. <https://doi.org/10.1007/S11033-022-07931-Y/FIGURES/3>.
- [9] Cruz Walma, D.A., and Yamada, K.M. (2020). The extracellular matrix in development. *Development*, 147. <https://doi.org/10.1242/DEV.175596/224217>.
- [10] Doyle, A.D., Nazari, S.S., and Yamada, K.M. (2022). Cell–extracellular matrix dynamics. *Physical Biology*, 19, 021002. <https://doi.org/10.1088/1478-3975/AC4390>.
- [11] Karamanos, N.K., Theocharis, A.D., Piperigkou, Z., Manou, D., Passi, A., Skandalis, S.S., Vynios, D.H., Orian-Rousseau, V., Ricard-Blum, S., Schmelzer, C.E.H., et al. (2021). A guide to the composition and functions of the extracellular matrix. *FEBS Journal*, 288, 6850–6912. <https://doi.org/10.1111/febs.15776>.
- [12] Cruz Walma, D.A., and Yamada, K.M. (2020). The extracellular matrix in development. *Development*, 147. <https://doi.org/10.1242/DEV.175596/224217>.
- [13] Walker, C., Mojares, E., and Del Río Hernández, A. (2018). Role of Extracellular Matrix in Development and Cancer Progression. *International Journal of Molecular Sciences*, 19. <https://doi.org/10.3390/IJMS19103028>.
- [14] Henke, E., Nandigama, R., and Ergün, S. (2020). Extracellular Matrix in the Tumor Microenvironment and Its Impact on Cancer Therapy. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 6, 470149.
- [15] Winkler, J., Abisoye-Ogunniyan, A., Metcalf, K.J., and Werb, Z. (2020). Concepts of extracellular matrix remodelling in tumour progression and metastasis. *Nature Communications*, 11, 1–19.
- [16] Lu, P., Weaver, V.M., and Werb, Z. (2012). The extracellular matrix: A dynamic niche in cancer progression. *Journal of Cell Biology*, 196, 395–406. <https://doi.org/10.1083/JCB.201102147>.
- [17] Yuan, Z., Li, Y., Zhang, S., Wang, X., Dou, H., Yu, X., Zhang, Z., Yang, S., and Xiao, M. (2023). Extracellular matrix remodeling in tumor progression and immune escape: from mechanisms to treatments. *Molecular Cancer*, 22, 1–42. <https://doi.org/10.1186/S12943-023-01744-8>.
- [18] Lu, P., Weaver, V.M., and Werb, Z. (2012). The extracellular matrix: a dynamic niche in cancer progression. *Journal of Cell Biology*, 196, 395–406. <https://doi.org/10.1083/jcb.201102147>.
- [19] Kessenbrock, K., Plaks, V., and Werb, Z. (2010). Matrix metalloproteinases: regulators of the tumor microenvironment. *Cell*, 141, 52–67. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.03.015>.
- [20] Cenani, R.S., Ergin, E., Ekici, Y., and Ataç, F.B. (2018). Structural and functional properties of the extracellular matrix. *Journal of Literature Pharmacy Sciences*, 7, 251–260. <https://doi.org/10.5336/pharmsci.2018-60599>.
- [21] Üçgül, İ., and Aras, S. (2018). Ekstraselüler Matris Yapısı ve Görevleri. *Uludağ Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Dergisi*, 23, 295–310. <https://doi.org/10.17482/uumfd.327376>.
- [22] Güç, E., Briquez, P.S., Foretay, D., Fankhauser, M.A., Hubbell, J.A., Kilarski, W.W., and Swartz, M.A. (2017). Local induction of lymphangiogenesis with engineered fibrin-binding VEGF-C promotes wound healing by increasing immune cell trafficking and matrix remodeling. *Biomaterials*, 131, 160–175.
- [23] Rezzola, S., Sigmund, E.C., Halin, C., and Ronca, R. (2022). The lymphatic vasculature: An active and dynamic player in cancer progression. *Medicinal Research Reviews*, 42, 576–614. <https://doi.org/10.1002/MED.21855>.
- [24] Marchiò, S., Astanina, E., and Bussolino, F. (2013). Emerging lymphae for the fountain of life. *EMBO Journal*, 32, 609–611.
- [25] Yamada, K.M., Collins, J.W., Cruz Walma, D.A., Doyle, A.D., Morales, S.G., Lu, J., Matsumoto, K., Nazari, S.S., Sekiguchi, R., Shinsato, Y., et al. (2019). Extracellular matrix dynamics in cell migration, invasion and tissue morphogenesis. *International Journal of Experimental Pathology*, 100, 144–152. <https://doi.org/10.1111/IEP.12329>.
- [26] Cox, T.R. (2021). The matrix in cancer. *Nature Reviews Cancer*, 21, 217–238. <https://doi.org/10.1038/s41568-020-00329-7>.

- [27] Brown, G.T., and Murray, G.I. (2015). Current mechanistic insights into the roles of matrix metalloproteinases in tumour invasion and metastasis. *Journal of Pathology*, 237, 273–281. <https://doi.org/10.1002/path.4586>.
- [28] Lv, D., Fei, Y., Chen, H., Wang, J., Han, W., Cui, B., Feng, Y., Zhang, P., and Chen, J. (2024). Crosstalk between T lymphocyte and extracellular matrix in tumor microenvironment. *Frontiers in Immunology*, 15. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1340702>.
- [29] Åström, P., Juurikka, K., Hadler-Olsen, E.S., Svineng, G., Cervigne, N.K., Coletta, R.D., Risteli, J., Kauppila, J.H., Skarp, S., Kuttner, S., et al. (2017). The interplay of matrix metalloproteinase-8, transforming growth factor- β 1 and vascular endothelial growth factor-C cooperatively contributes to the aggressiveness of oral tongue squamous cell carcinoma. *British Journal of Cancer*, 117, 1007–1016. <https://doi.org/10.1038/bjc.2017.249>.
- [30] Bergers, G., Brekken, R., McMahon, G., Vu, T.H., Itoh, T., Tamaki, K., Tanzawa, K., Thorpe, P., Itohara, S., Werb, Z., et al. (2000). Matrix metalloproteinase-9 triggers the angiogenic switch during carcinogenesis. *Nature Cell Biology*, 2, 737–744. <https://doi.org/10.1038/35036374>.
- [31] Darvishi, B., Eisavand, M.R., Majidzadeh-A, K., and Farahmand, L. (2022). Matrix stiffening and acquired resistance to chemotherapy: concepts and clinical significance. *British Journal of Cancer*, 126, 1253–1263. <https://doi.org/10.1038/s41416-021-01680-8>.
- [32] Tian, C., Öhlund, D., Rickelt, S., Lidström, T., Huang, Y., Hao, L., Zhao, R.T., Franklin, O., Bhatia, S.N., Tuveson, D.A., et al. (2020). Cancer cell-derived matrisome proteins promote metastasis in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Research*, 80, 1461–1474.
- [33] Sahai, E., Astsaturov, I., Cukierman, E., DeNardo, D.G., Egeblad, M., Evans, R.M., Fearon, D., Greten, F.R., Hingorani, S.R., Hunter, T., et al. (2020). A framework for advancing our understanding of cancer-associated fibroblasts. *Nature Reviews Cancer*, 20, 174–186. <https://doi.org/10.1038/s41568-019-0238-1>.
- [34] Cox, T.R., and Erler, J.T. (2011). Remodeling and homeostasis of the extracellular matrix: implications for fibrotic diseases and cancer. *Disease Models & Mechanisms*, 4, 165–178. <https://doi.org/10.1242/DMM.004077>.
- [35] Peng, D.H., Rodriguez, B.L., Diao, L., Chen, L., Wang, J., Byers, L.A., Wei, Y., Chapman, H.A., Yamauchi, M., Behrens, C., et al. (2020). Collagen promotes anti-PD-1/PD-L1 resistance in cancer through LAIR1-dependent CD8⁺ T cell exhaustion. *Nature Communications*, 11, 1–18. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18298-8>.
- [36] Papanicolaou, M., Parker, A.L., Yam, M., Filipe, E.C., Wu, S.Z., Chitty, J.L., Wyllie, K., Tran, E., Mok, E., Nadalini, A., et al. (2022). Temporal profiling of the breast tumour microenvironment reveals collagen XII as a driver of metastasis. *Nature Communications*, 13, 1–21. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-32255-7>.
- [37] Hebert, J.D., Myers, S.A., Naba, A., Abbruzzese, G., Lamar, J.M., Carr, S.A., and Hynes, R.O. (2020). Proteomic profiling of the ECM of xenograft breast cancer metastases in different organs reveals distinct metastatic niches. *Cancer Research*, 80, 1475–1485.
- [38] Tian, C., Öhlund, D., Rickelt, S., Lidström, T., Huang, Y., Hao, L., Zhao, R.T., Franklin, O., Bhatia, S.N., Tuveson, D.A., et al. (2020). Cancer cell-derived matrisome proteins promote metastasis in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Research*, 80, 1461–1474.
- [39] Sloas, D.C., Tran, J.C., Marzilli, A.M., and Ngo, J.T. (2023). Tension-tuned receptors for synthetic mechanotransduction and intercellular force detection. *Nature Biotechnology*, 41, 1287–1295. <https://doi.org/10.1038/s41587-022-01638-y>.
- [40] Bonnans, C., Chou, J., and Werb, Z. (2014). Remodelling the extracellular matrix in development and disease. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 15, 786–801. <https://doi.org/10.1038/nrm3904>.
- [41] Vining, K.H., and Mooney, D.J. (2017). Mechanical forces direct stem cell behaviour in development and regeneration. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 18, 728–742. <https://doi.org/10.1038/nrm.2017.108>.
- [42] Wolfenson, H., Yang, B., and Sheetz, M.P. (2019). Steps in Mechanotransduction Pathways that Control Cell Morphology. *Annual Review of Physiology*, 81, 585–605. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV-PHYSIOL-021317-121245/CITE/REFWORKS>.
- [43] Hughes, J.H., and Kumar, S. (2016). Synthetic mechanobiology: engineering cellular force generation and signaling. *Current Opinion in Biotechnology*, 40, 82–89. <https://doi.org/10.1016/J.COPBIO.2016.03.004>.
- [44] Rafiq, N.B.M., Nishimura, Y., Plotnikov, S. V., Thiagarajan, V., Zhang, Z., Shi, S., Natarajan, M., Viasnoff, V., Kanchanawong, P., Jones, G.E., et al. (2019). A mechano-signalling network linking microtubules, myosin IIA filaments and integrin-based adhesions. *Nature Materials*, 18, 638–649. <https://doi.org/10.1038/s41563-019-0371-y>.

- [45] Le, V., Lee, J., Chaterji, S., Spencer, A., Liu, Y.L., Kim, P., Yeh, H.C., Kim, D.H., and Baker, A.B. (2018). Syndecan-1 in mechanosensing of nanotopological cues in engineered materials. *Biomaterials*, 155, 13–24. <https://doi.org/10.1016/J.BIOMATERIALS.2017.11.007>.
- [46] Zuidema, A., Wang, W., and Sonnenberg, A. (2020). Crosstalk between Cell Adhesion Complexes in Regulation of Mechanotransduction. *Preprint at John Wiley and Sons Inc.* <https://doi.org/10.1002/bies.202000119> <https://doi.org/10.1002/bies.202000119>.
- [47] Matis, M. (2020). The Mechanical Role of Microtubules in Tissue Remodeling. *BioEssays*, 42, 1900244. <https://doi.org/10.1002/BIES.201900244>.
- [48] Torrino, S., Grasset, E.M., Audebert, S., Belhadj, I., Lacoux, C., Haynes, M., Pisano, S., Abélanet, S., Brau, F., Chan, S.Y., et al. (2021). Mechano-induced cell metabolism promotes microtubule glutamylation to force metastasis. *Cell Metabolism*, 33, 1342–1357.e10. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.05.009>.
- [49] Navarro, A.P., Collins, M.A., and Folker, E.S. (2016). The nucleus is a conserved mechanosensation and mechanoresponse organelle. *Cytoskeleton*, 73, 59–67. <https://doi.org/10.1002/CM.21277>.
- [50] Uray, I.P., and Uray, K. (2021). Mechanotransduction at the Plasma Membrane-Cytoskeleton Interface. *International Journal of Molecular Sciences*, 22, 11566. <https://doi.org/10.3390/IJMS222111566>.
- [51] Shibue, T., and Weinberg, R.A. (2009). Integrin $\beta 1$ -focal adhesion kinase signaling directs the proliferation of metastatic cancer cells disseminated in the lungs. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106, 10290–10295.
- [52] Huveneers, S., and Danen, E.H.J. (2009). Adhesion signaling – crosstalk between integrins, Src and Rho. *Journal of Cell Science*, 122, 1059–1069. <https://doi.org/10.1242/JCS.039446>.
- [53] Discher, D.E., Mooney, D.J., and Zandstra, P.W. (2009). Growth Factors, Matrices, and Forces Combine and Control Stem Cells. *Science*, 324, 1673–1677. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1171643>.
- [54] Dupont, S. (2016). Role of YAP/TAZ in cell-matrix adhesion-mediated signalling and mechanotransduction. *Experimental Cell Research*, 343, 42–53. <https://doi.org/10.1016/J.YEXCR.2015.10.034>.
- [55] Battilana, G., Zanconato, F., and Piccolo, S. (2021). Mechanisms of YAP/TAZ transcriptional control. *Cell Stress* 5, 167–172. <https://doi.org/10.15698/CST2021.11.258>.
- [56] Piccolo, S., Dupont, S., and Cordenonsi, M. (2014). The biology of YAP/TAZ: Hippo signaling and beyond. *Physiological Reviews*, 94, 1287–1312.
- [57] Low, B.C., Pan, C.Q., Shivashankar, G. V., Bershadsky, A., Sudol, M., and Sheetz, M. (2014). YAP/TAZ as mechanosensors and mechanotransducers in regulating organ size and tumor growth. *Experimental & Molecular Biology Journal*, 588, 2663–2670. <https://doi.org/10.1016/J.FEBSLET.2014.04.012>.
- [58] Wei, S.C., Fattet, L., Tsai, J.H., Guo, Y., Pai, V.H., Majeski, H.E., Chen, A.C., Sah, R.L., Taylor, S.S., Engler, A.J., et al. (2015). Matrix stiffness drives epithelial–mesenchymal transition and tumour metastasis through a TWIST1–G3BP2 mechanotransduction pathway. *Nature Cell Biology*, 17, 678–688. <https://doi.org/10.1038/ncb3157>.
- [59] Zanconato, F., Battilana, G., Cordenonsi, M., and Piccolo, S. (2016). YAP/TAZ as therapeutic targets in cancer. *Current Opinion in Pharmacology*, 29, 26–33. <https://doi.org/10.1016/J.COPH.2016.05.002>.
- [60] Piccolo, S., Panciera, T., Contessotto, P., and Cordenonsi, M. (2022). YAP/TAZ as master regulators in cancer – modulation, function and therapeutic approaches. *Nature Cancer*, 4, 9–13.
- [61] Wu, B.K., Mei, S.C., Chen, E.H., Zheng, Y., and Pan, D. (2022). YAP induces an oncogenic transcriptional program through TET1-mediated epigenetic remodeling in liver growth and tumorigenesis. *Nature Genetics*, 54, 1202–1213. <https://doi.org/10.1038/S41588-022-01119-7>.
- [62] Harvey, K.F., Zhang, X., and Thomas, D.M. (2013). The Hippo pathway and human cancer. *Nature Reviews Cancer*, 13, 246–257. <https://doi.org/10.1038/NRC3458>.
- [63] Naba, A., Clauser, K.R., Hoersch, S., Liu, H., Carr, S.A., and Hynes, R.O. (2012). The matrisome: In silico definition and in vivo characterization by proteomics of normal and tumor extracellular matrices. *Molecular and Cellular Proteomics*, 11. <https://doi.org/10.1074/mcp.M111.014647>.
- [64] Gospodarowicz D., Greenburg, G. and Birdwell C. R. .Determination of Cellular Shape by the Extracellular Matrix and Its Correlation with the Control of Cellular Growth. *Cancer Research*, 38, 4155–4171 https://aacrjournals.org/cancerres/article/38/11_Part_2/4155/482652/Determination-of-Cellular-Shape-by-the.
- [65] Reya, T., Morrison, S.J., Clarke, M.F., and Weissman, I.L. (2001). Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature*, 414, 105–111. <https://doi.org/10.1038/35102167>.

- [66] Ramjiawan, R.R., Griffioen, A.W., and Duda, D.G. (2017). Anti-angiogenesis for cancer revisited: Is there a role for combinations with immunotherapy? *Angiogenesis*, 20, 185–204. <https://doi.org/10.1007/S10456-017-9552-Y>.
- [67] Najafi, M., Farhood, B., and Mortezaee, K. (2019). Extracellular matrix (ECM) stiffness and degradation as cancer drivers. *Journal Of Cellular Biochemistry*, 120, 2782–2790. <https://doi.org/10.1002/JCB.27681>.
- [68] Tamkun, J.W., DeSimone, D.W., Fonda, D., Patel, R.S., Buck, C., Horwitz, A.F., and Hynes, R.O. (1986). Structure of integrin, a glycoprotein involved in the transmembrane linkage between fibronectin and actin. *Cell*, 46, 271–282. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(86\)90744-0](https://doi.org/10.1016/0092-8674(86)90744-0).
- [69] Insua-Rodríguez, J., and Oskarsson, T. (2016). The extracellular matrix in breast cancer. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 97, 41–55. <https://doi.org/10.1016/J.ADDR.2015.12.017>.
- [70] Gkretsi, V., and Stylianopoulos, T. (2018). Cell adhesion and matrix stiffness: Coordinating cancer cell invasion and metastasis. *Front Oncology*, 8, 342205. <https://doi.org/10.3389/FONC.2018.00145/BIBTEX>.
- [71] Chang, J.M., Park, I.A., Lee, S.H., Kim, W.H., Bae, M.S., Koo, H.R., Yi, A., Kim, S.J., Cho, N., and Moon, W.K. (2013). Stiffness of tumours measured by shear-wave elastography correlated with subtypes of breast cancer. *European Radiology*, 23, 2450–2458. <https://doi.org/10.1007/S00330-013-2866-2/TABLES/4>.
- [72] Lu, Q., Ling, W., Lu, C., Li, J., Ma, L., Quan, J., He, D., Liu, J., Yang, J., Wen, T., et al. (2015). Hepatocellular Carcinoma: Stiffness Value and Ratio to Discriminate Malignant from Benign Focal Liver Lesions. *Radiology*, 275, 880–888. <https://doi.org/10.1148/radiol.14131164>